

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷: A61K 47/48	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/25824 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/03485 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. November 1999 (02.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 50 844.1 4. November 1998 (04.11.98) DE 199 03 570.9 29. Januar 1999 (29.01.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STUMPF, Karl-Heinz [DE/DE]; Fuchsbau 27, D-76228 Karlsruhe (DE). ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57a, D-76829 Landau (DE). SCHMIDT, Peter, Christian [DE/DE]; Brunsstrasse 31, D-72074 Tübingen (DE). ORTH, Harald, Christian, Josef [DE/DE]; Am Stadtgraben 5, D-72070 Tübingen (DE). (74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: STABLE PREPARATIONS WITH HYPERFORIN (54) Bezeichnung: STABILE ZUBEREITUNGEN MIT HYPERFORIN (57) Abstract The invention relates to hyperforin that is stabilized by means of complexing agents, in addition to extracts, concentrates and medicaments that contain hyperforin and are stabilized by means of complexing agents. (57) Zusammenfassung Beschrieben sind durch Komplexierungsmittel stabilisiertes Hyperforin sowie hyperforinhaltige Extrakte, Konzentrate und Arzneimittel, die mit Komplexierungsmitteln stabilisiert sind.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Stabile Zubereitungen mit Hyperforin

- 5 Durch pharmakologische und klinische Versuche ist belegt, daß Extrakte aus Johanniskraut (Hypericumextrakte) bei depressiven Verstimmungszuständen bis hin zu mittelschweren Depressionen mit Erfolg eingesetzt werden können. Die milde antidepressive Gesamtwirkung konnte jedoch noch nicht eindeutig einem oder mehreren Inhaltsstoffen zugeordnet werden; vgl. J. Hölzl, S. Sattler und H. Schütt, Johanniskraut: eine Alternative zu
10 synthetischen Antidepressiva, *Pharmazeutische Zeitung* Nr. 46, 139. Jahrgang, 17. November 1994, 39593977. Allerdings gibt es Hinweise, daß zur Erzielung der Wirksamkeit Hyperforin und Adhyperforin wesentlich beiträgt (EP-A-0 599 307).

- Auch die Untersuchung von reinem Hyperforin belegt, daß dieser Substanz pharmakologische
15 Wirkungen zuzuordnen sind (S.S.Chatterjee et al. *Pharmacopsychiat.* 31 (1998) (Suppl.) 7-15).

- Aus der Arbeit von R. Berghöfer und J. Hölzl, *Deutsche Apothekerzeitung*, Bd. 126, Nr. 47 (1986), Seiten 2569 - 2573, ist bekannt, daß Hyperforin in Extrakten aus gelagerter Droge bereits nach einer Woche völlig abgebaut ist, während es im Frischpflanzenextrakt stabiler
20 sein soll. Die Verfasser vermuten, daß Frischpflanzen einen Stabilisator für Hyperforin enthalten.

- J. Hölzl et al., *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), Seiten 601 - 602, berichten über Hypericumöl und einen vermuteten Zusammenhang zwischen der Hypericinkonzentration und der Peroxidzahl (POZ). Dem Sonnenlicht ausgesetzte Hypericumölpräparate zeigen unterschiedliche
25 Peroxidzahlen. Nach J. Hölzl et al. besteht aber kein Zusammenhang zwischen dem POZ-Wert und der Hypericinkonzentration.

- Über die Stabilität von Hypericumöl berichten P. Maisenbacher und K.-A. Kovar in *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), Seiten 351 - 354. Dieses Öl enthielt auch Hyperforin, das innerhalb
30 weniger Wochen zersetzt war.

Aus der EP-A-0 599 307 (entspricht DE-OS 4 239 959) sind Hypericumextrakte und Verfahren zu ihrer Herstellung bekannt, die möglichst wenig Hypericin oder ähnliche photosensibilisierenden Verbindungen enthalten, aber dennoch die bisher dem Hypericin zugeschriebene Wirksamkeit besitzen.

5

Ferner ist bekannt, Hypericumöl (Johannisöl, Oleum hyperici) durch Extraktion von zerquetschten frischen Johanniskrautblüten mit einem fetten Öl wie Olivenöl, Sojaöl, Weizenkeimlingsöl oder Sonnenblumenöl herzustellen. Hypericumöl enthält variable Mengen an Hyperforin und eignet sich zur äußerlichen Behandlung von Wunden, insbesondere
10 Brandwunden und Verschürfungen; vgl. P. Maisenbacher und K.-A. Kovar, *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), 351 - 354 und J. Hölzl, L. Demisch und S. Stock, *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), 601 - 602.

Sowohl in der Droge als auch in üblichen Hypericumextrakten nimmt der Hyperforingehalt
15 bei normaler Lagerung innerhalb weniger Monate drastisch ab bis zum Verschwinden der Substanz; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991, und Dissertation von R. Berghöfer, Marburg/L. 1987. In früheren Versuchen mit öligen Hypericumextrakten konnte die Stabilität hyperforinhaltiger Zubereitungen lediglich durch Lagerung unter Argon verbessert werden; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991. Eine
20 Stabilisierung durch Zusatz von Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol (BHT) und Butylhydroxyanisol (BHA) gelang in diesen Extrakten nicht. Desgleichen bringen übliche Antioxidantien wie Oxyne LM und Oxyne 2004 keine Verbesserung der Stabilität. Bei Hypericumöl wird nach P. Maisenbacher, Dissertation, loc. cit., die beste Stabilität durch Verwendung von Octyldodecanol als Extraktionsmittel erreicht; vgl. Dissertation P.
25 Maisenbacher 1991, Seiten 151 - 154.

Aus der DE-PS 196 19 512 ist bekannt, daß Hyperforin durch Zusatz bestimmter Antioxidantien (organische Thiolverbindungen, Ascorbinsäure) in Extrakten stabilisierbar ist.

30 Reines Hyperforin weist eine ausgeprägte Instabilität auf und ist sowohl als isolierte Reinsubstanz als auch in gelöster Form nur begrenzt haltbar (C.A.J. Erdelmeier, *Pharmacopsychiatry* 31 (1998) (Suppl.) 2-6.) Infolge dieser Eigenschaft ist sowohl die therapeutische

Verwendung von Hyperforin als auch die Verwendung als analytische Referenzsubstanz praktisch nicht möglich.

Hyperforin als Reinsubstanz kann aus Hypericumextrakten durch Anreicherung und Iso-
5 lierung gewonnen werden (C.A.J. Erdelmeier, Pharmacopsychiatry 31 (1998) (Suppl.) 2-6.,
H.Orth, Abstractband Jahreskongreß SGPhW/DPhG, 2.-5.10.1997, Zürich P73).

Hyperforinhaltige Hypericumextrakte können mit in der Pharmazie üblichen anorganischen
oder organischen Lösungsmitteln oder deren Gemische hergestellt werden (P. List und P.C.
10 Schmidt, Technologie pflanzlicher, Arzneizubereitungen, Wissensch. Verlagsgesellschaft
mbH, Stuttgart 1984).

In üblichen ethanolisch-wässrigen Hypericumextrakten und daraus hergestellten
Fertigarzneimitteln ist, bezogen auf den Extrakt, in der Regel weniger als ca. 1 % Hyperforin
15 enthalten. Nach Lagerung sinkt der Wert deutlich ab und geht je nach Lagerungsbedingungen
gegen null. Man vermutet, daß Oxidationsprozesse für den Abbau des Hyperforins in der
Droge und im Extrakt verantwortlich sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Hyperforin sowohl in reiner Form
20 als auch in Form seiner Extrakte und Konzentrate zu stabilisieren. Eine weitere Aufgabe der
Erfindung ist es, pharmazeutische Zubereitungen bereitzustellen, die Hyperforin oder
hyperforinhaltige Extrakte oder Konzentrate in stabilisierter Form enthalten. Eine weitere
Aufgabe ist es, ein Verfahren zur Herstellung von stabilisiertem Hyperforin sowohl in reiner
Form als auch in Form seiner Extrakte, Konzentrate und pharmazeutischen Zubereitungen
25 bereitzustellen.

Diese Aufgaben werden durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst. Die Lösung
beruht auf dem unerwarteten und deshalb überraschenden Befund, daß Komplexierungsmittel
diese Stabilisierung bewirken. Damit ist die Möglichkeit gegeben, reines Hyperforin wie auch
30 Hyperforin in Extraktzubereitungen durch Komplexierung mit einem Komplexierungsmittel
in stabile Zubereitungen zu überführen. Dabei wird unter Komplexierung auch die Bindung
an Polyhydroxyverbindungen sowie die Bildung von Einschlußverbindungen verstanden.
Spezielle Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Komplexierungsmittel sind cyclische

Oligosaccharide insbesondere Cyclodextrine und deren partialsynthetische Abwandlungen, insbesondere β -1,8- und γ -Cyclodextrin, Stärkederivate, Kieselgele und Citronensäure.

Spezielle Beispiele für Polyhydroxyverbindungen sind ferner Zuckeralkohole, wie Maltitol und Mannitol. Weitere spezielle Beispiele für Polyhydroxyverbindungen sind

- 5 Cellulosederivate, wie Methylcellulose und Hydroxypropylcellulose. Auch polymere Komplexierungsmittel, wie Polyvinylpyrrolidon (mittleres Zahlenmittel der Molekulargewichte etwa 2.500 – etwa 40.000) und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (z.B. Kollidon® VA64 VP:VA 60 : 40) sind geeignet.
- 10 Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei Vorliegen von Hyperforin in diesen komplexen Formen der oxidative Abbau des Hyperforins vermindert ist, ohne daß eigentliche Antioxidantien anwesend sind. Im allgemeinen wird das Komplexierungsmittel und das Hyperforin im molaren Verhältnis 1:12 bis 12:1 eingesetzt.
- 15 Neben stabilisierenden Effekten, die bei einzelnen komplexbildenden Hilfsstoffen, wie Kieselgel oder Citronensäure beobachtet wurden, ist insbesondere die Stoffgruppe der cyclischen Oligosaccharide oder Stärkederivaten und hier ganz besonders die Gruppe der Cyclodextrine und deren Derivate geeignet, Hyperforin zu stabilisieren.
- 20 Eine nähere Beschreibung von geeigneten Stärkederivaten findet sich in Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie, 4. Auflage, Band 22, Seiten 191 bis 199, auf die hier ausdrücklich bezug genommen wird.

- Cyclodextrine (CD) werden zunehmend im pharmazeutischen Bereich eingesetzt. Cyclo-
- 25 dextrine sind cyclische Oligosaccharide, die durch enzymatischen Abbau von Stärke gebildet werden. Dabei entsteht ein Gemisch von α , β , und γ -Cyclodextrinen. α -CD ist aus sechs, β -CD aus sieben und γ -CD aus acht Glucosemolekülen zusammengesetzt. Auch δ -Cyclodextrine mit 9 Glucoseeinheiten und weitergehende Ringgrößen werden in der Literatur beschrieben (Loftsson, 1996, J. Pharm. Sci. 85, 1017, 1996). Für die drei klassischen CD
- 30 bedingt dies Hohlräume mit Durchmessern von 0,45 nm für α , 0,7 nm für β und 0,8-0,9 nm für γ -CD. Die Löslichkeit der drei CD in Wasser beträgt 14,5 g/100 ml, 1,6 g/100 ml und 23,2 g/100 ml. Inzwischen sind verschiedene Derivate im Handel, eine einfache Alkylierung ergibt beispielsweise völlig wasserlösliche Derivate. In wäßrigen und wäßrig-alkoholischen

Lösungen können Gastmoleküle ganz oder teilweise inkorporiert werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cyclodextrine sind β -1,8-Methyl-Cyclodextrin und 0,6-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin.

- 5 Verschiedene Verfahren können zur Herstellung von Cyclodextrinkomplexen angewandt werden (Marques, 1994, Rev. Port. Farm. 44, 157 / 1994). In Lösung können CD-Komplexe durch Zugabe eines Überschusses an Gastmolekül zu einer wäßrigen Cyclodextrinlösung gebildet werden. Die erhaltene Suspension wird bis zu einer Woche äquilibriert, je nachdem, bei welcher Temperatur gearbeitet wird. Bei sehr instabilen Substanzen kann durch eine
- 10 lange Äquilibrationszeit bereits ein unerwünschter Abbau eintreten. Anschließend wird das Gemisch filtriert oder zentrifugiert. Das verbliebene Wasser wird durch Unterdruck, Sprühtrocknung oder Lyophilisation entfernt. Die Knet-Methode beruht auf dem intensiven Mischen einer wäßrigen Paste des Cyclodextrins mit dem zugegebenen Gastmolekül. Dies kann auch bei erhöhten Temperaturen bis 100 °C unter vermindertem Druck durchgeführt
- 15 werden. Die Kopräzipitation durch Zugabe von organischem Lösungsmittel zu einer wäßrigen CD-Lösung führt ebenfalls zu Cyclodextrinkomplexen. Problematisch kann hier eine Verschiebung des Gleichgewichts sein, so daß kein optimales Komplexbildungsverhältnis erreicht wird. Ionisierbare Moleküle können teilweise durch die Neutralisationsmethode in Komplexe überführt werden. Acide Gastmoleküle werden in
- 20 Basen, basische Moleküle in aciden wäßrigen Cyclodextrinlösungen eingebracht. Durch entsprechende pH-Anpassung wird die Komplexbildung erreicht. Die Einstellung des pH-Wertes kann durch wenige orientierende Versuche erreicht werden. Schließlich können CD mit der zu komplexierenden Substanz durch intensives Mischen oder Mahlen und anschließendem Erhitzen auf 60°C – 90°C in einem verschlossenen Behältnis in einen CD-
- 25 Komplex überführt werden.

- Weitere geeignete Beispiele für polymere Komplexmierungsmittel sind Polyhydroxyverbindungen, z.B. Zuckeralkohole, wie Maltitol und Mannitol und Cellulosederivate, wie Methylcellulose und Hydroxypropylcellulose sowie
- 30 Polyvinylpyrrolidon (mittleres Zahlenmittel des Molekulargewichts etwa 2.500 – etwa 40.000) und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (z.B. Kollidon® VA 64).

- Die Komplexierung des Hyperforins in Extrakten mittels der angegebenen polymeren Komplexierungsmittel kann auf einfache Weise erfolgen, z.B. durch intensives Mischen des Hyperforin-enhaltenden Extraktes mit dem polymeren Komplexierungsmittel, gegebenenfalls unter Schutzgas (z.B. Stickstoff) und anschließendes Verpressen des erhaltenen Gemisches unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe zu Tabletten. In einem weiteren Herstellungsverfahren wird der Hyperforin-enhaltende Extrakt und das polymere Komplexierungsmittel kurzzeiterhitzt und damit der Extrakt gegebenenfalls unter Schutzgas in geschmolzenes Polymer eingebettet. Nach dem Erkalten wird das erhaltene Gemisch zerkleinert und mit weiteren Hilfsstoffen abgemischt und zu Tabletten weiterverarbeitet. Schließlich besteht auch die Möglichkeit den Hyperforin-enhaltenden Extrakt und das polymere Komplexierungsmittel unter Wärmezufuhr zu mischen und ggf. unter Schutzbegasung direkt zu extrudieren. Das Extrudat kann direkt zu Granulat und dann gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen zu Tabletten weiterverarbeitet werden.
- Die beschriebenen hyperforinhaltigen stabilisierten Konzentrate und Zubereitungen und Komplexe können anschließend in pharmazeutische Zubereitungen weiterverarbeitet werden, wobei sowohl Zubereitungen ausgehend von reinem Hyperforin als auch ausgehend von hyperforinhaltigen Extrakten oder Konzentraten oder Zubereitungen mit Hyperforinkomplexen versetzten Extrakten denkbar sind. Solche können beispielsweise wie folgt erhalten werden: Durch Nachextraktion eines alkoholischen Johanniskrautextraktes mit einem lipophilen Lösungsmittel wird ein Hyperforinkonzentrat erhalten. Dieses wird gemäß nachfolgendem Beispiel 2 mit β -1,8-CD behandelt und nach der Komplexierung dem asextrahierten Rückstand wieder zugefügt. Diese stabilisierten Hyperforinzubereitungen können mit bekannten galenischen Hilfsstoffen wie Füll-, Binde-, Spreng- und Schmiermitteln in Tabletten, Kapseln, Dragees und bei Zusatz entsprechender anderer Hilfsstoffe in andere übliche Arzneimittelformen gebracht werden.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert. Sie sind nicht einschränkend aufzufassen.

Beispiel 1

Stabilisierung mit Kieselgel.

- Zur Herstellung der Hyperforin-Kieselgelzubereitung wird Rohhyperforin (0,1 g) in Methanol gelöst und mit Kieselgel 60 (100 g) eine Suspension gebildet. Das Methanol wird am
- 5 Rotationsverdampfer abgezogen. Durch den rotierenden Rundkolben am Rotationsverdampfer kann eine Vormischung erzielt werden. Das Kieselgel 60/Rohhyperforin-Gemisch wird danach im Turbula-Mischer gemischt und lyophilisiert. Die Lagerung erfolgt bei -30°C, 4°C oder 20°C.
- 10 Der Zusatz von Kieselgel 60 bewirkt in dem eingesetzten Konzentrationsbereich von 0,1 % Hyperforinanteil in der Kieselgel 60 Zubereitung innerhalb von 6 Monaten eine deutliche Stabilitätsverbesserung.

Ergebnisse:

- 15 Ausgangsgehalt : 100 % Hyperforin in Zubereitung
Nach 6 Monaten bei 4°C Lagerung 88 % vom Ausgangsgehalt
Nach 6 Monaten bei 20 °C Lagerung 71 % vom Ausgangsgehalt
- Vergleich: Nach 6 Monaten bei 20°C Lagerung ohne Kieselgelzusatz: 34 % vom
Ausgangsgehalt

20

Ähnliche Ergebnisse werden mit Citronensäure als Komplexbildner erhalten.

Beispiel 2

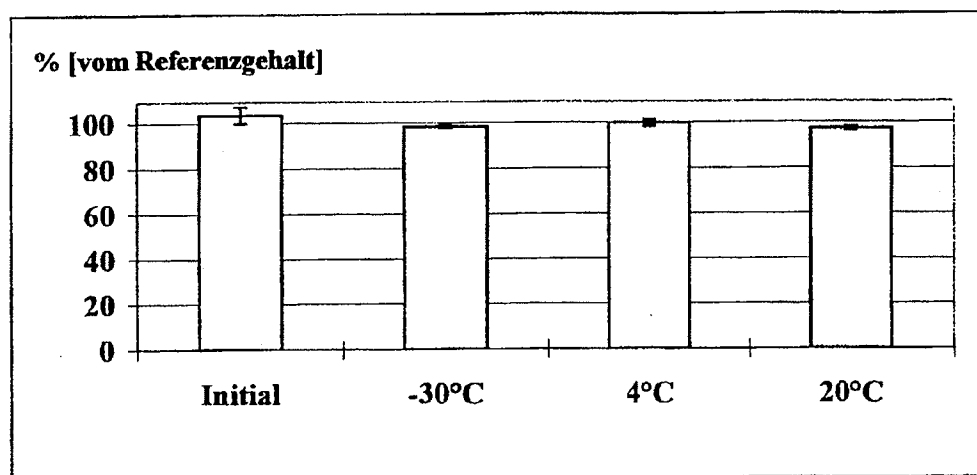
Zubereitung mit β -1,8 Cyclodextrin

25

Die Herstellung erfolgt, indem Rohhyperforin mit β -1,8 Methyl-cyclodextrin im molaren Verhältnis 1:12 (Hyperforin:Cyclodextrin) in alkoholisch-wässriger Lösung versetzt wird:

- 19,4 g β -1,8 Methyl-cyclodextrin (β -1,8m-CD) und 17,9 ml Hyperforinlösung (70 %) werden
- 30 in 50 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird 24 Stunden mit einem Magnetrührer bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird die Lösung nach 24 Stunden am Rotationsverdampfer vom Methanol befreit und anschließend sofort lyophilisiert.

Ergebnisse: Diese Zubereitung ist wie die Tabelle zeigt auch bei Raumtemperatur stabil, während nicht komplexiertes Hyperforin in dieser Zeit auf 34 % abgebaut ist.



Abbauprofil von β -1,8m-CD-Hyperforin-Komplex nach 6 Monaten Lagerung.

5

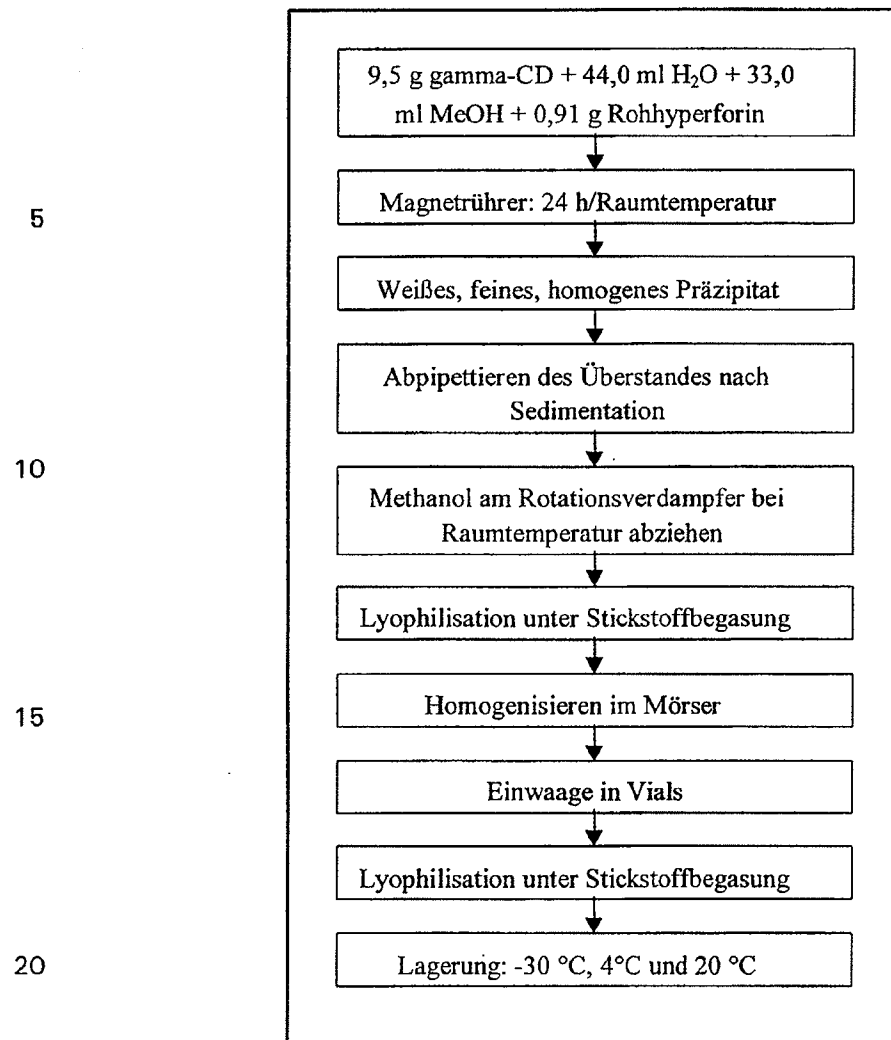
10

Beispiel 3

15 Zubereitung mit γ -Cyclodextrin.

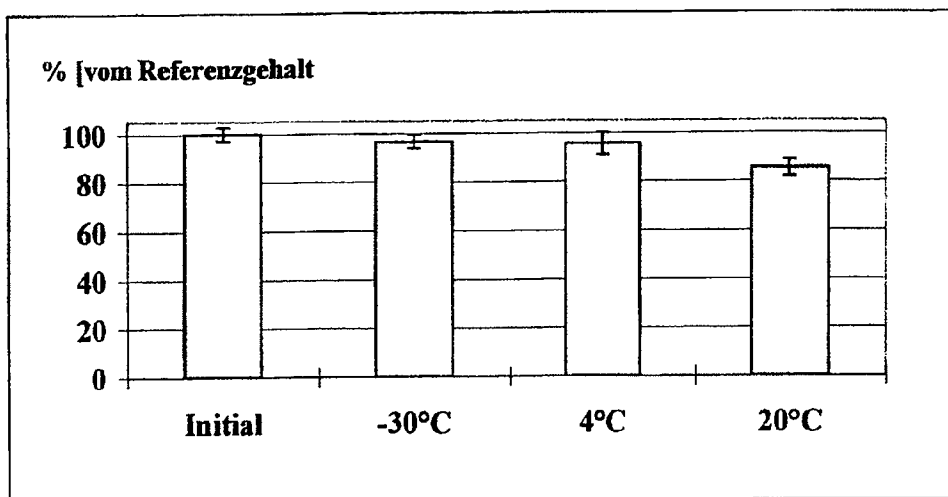
Die Herstellung erfolgt, indem Rohhyperforin mit γ -Cyclodextrin im molaren Verhältnis 1:6 (Hyperforin:Cyclodextrin) in alkoholisch-wässriger Lösung nach folgendem Schema verarbeitet wird:

20



Herstellungsschema eines ca. 6:1 molaren γ -Cyclodextrin/Hyperforin Komplexes

- 25 Ergebnisse: Diese Zubereitung ist wie die nachstehende Tabelle zeigt auch bei Raumtemperatur während 6 Monaten stabil, während nicht komplexiertes Hyperforin in dieser Zeit auf 34 % abgebaut ist.



Abbauprofil von γ -CD-Hyperforin-Komplex nach 6 Monaten Lagerung.

Beispiel 4

Hyperforinhaltiger Extrakt-0,6-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin-Zubereitung

5

300 g eines mit Methanol 80 % (V/V) hergestellten Hypericumextraktes mit 4 % Hyperforin wird mit 150 g 0,6 Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin versetzt und nach der Knetmethode bearbeitet. Dabei wird mit einer Mörsermühle die Mischung 15 Minuten gemeinsam verrieben. Diese Mischung wird zur Stabilitätsprüfung eingelagert.

10

Ergebnisse: Diese Zubereitung ist auch bei höheren Lagertemperaturen noch nach 5 Monaten stabil.

Nach 5 Monaten bei Raumtemperatur ist noch der volle Hyperforingehalt nachweisbar, bei 40° C liegt der Hyperforingehalt bei 97,4 %.

15

Beispiel 5

Die Extrakt- γ -Cyclodextrin-Verreibung aus Beispiel 4 wird gemäß folgender Rezeptur durch Mischen mit galenischen Hilfsstoffen und Verpressen zu Tabletten verarbeitet.

Beispiel 5

Die Extrakt- γ -Cyclodextrin-Verreibung aus Beispiel 4 wird gemäß folgender Rezeptur durch Mischen mit galenischen Hilfsstoffen und Verpressen zu Tabletten verarbeitet.

	mg/Tablette
Hypericum-Extrakt-0,6-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin-Komplex	450 mg
Mikrokristalline Cellulose	200 mg
Lactose	50 mg
Crosscarmellose	20 mg
Magnesiumstearat	5 mg

5

Beispiel 6

Hyperforinhaltiger Extrakt-Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer-Zubereitung

10 a)

Ein mit Methanol 80 % (V/V) hergestellter Hypericumextrakt mit 4 % Hyperforin wird mit Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer unter Stickstoffbegasung intensiv gemischt (ca. 10 Minuten, schnellaufender Mischgranulator) und nach Zusatz weiterer galenischer Hilfsstoffe zu Tabletten verpreßt.

15

<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg/Tablette</u>
Hypericumextrakt	300,0
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer	300,0
20 Cellulose	100,0
Crosscarmellose	50,0
Magnesiumstearat	10,0

25

b)

- Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer wird bei 120°C geschmolzen. Hypericumextrakt (hergestellt mit Methanol 80 % (V/V) mit 4 % Hyperforin) wird unter Rühren unter Stickstoff
- 5 im Mischgranulator zugegeben und es wird sofort gekühlt. Die erhaltene erstarrte Schmelze wird zerkleinert und nach Zusatz weiterer galenischer Hilfsstoffe zu Tabletten weiter verarbeitet.

	<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg/Tablette</u>
10	Hypericumextrakt	300,0
	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer	300,0
	Cellulose	100,0
	Crosscarmellose	50,0
	Magnesiumstearat	10,0

15

Patentansprüche

1. Hyperforinzubereitung enthaltend ein Komplexierungsmittel als Stabilisator.
5
2. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 1, enthaltend ein Komplexierungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus cyclischen Oligosacchariden, Cyclodextrinen, Kieselsäuren, Citronensäure, Zuckeralkoholen, Cellulosederivaten, Polyvinylpyrrolidon oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren oder
10 Gemischen davon.
3. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 2, enthaltend als Cyclodextrin β -1,8- oder γ -Cyclodextrin.
- 15 4. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 3, enthaltend als β -1,8-Cyclodextrin β -1,8-Methyl-Cyclodextrin.
5. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 3, enthaltend als γ -Cyclodextrin 0,6-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin
20
6. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 2, enthaltend als Kieselsäure Kieselgel.
7. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 2, enthaltend als Zuckeralkohol Maltitol oder Mannitol.
25
8. Hyperforinzubereitung nach Anspruch 2, enthaltend als Cellulosederivate Methylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.
9. Hyperforinzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Hyperforin als
30 Reinsubstanz, oder in Form eines Extraktes oder als Konzentrat vorliegt.

10. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend Hyperforin oder einen hyperforinhaltigen Extrakt oder ein Konzentrat sowie ein Komplexierungsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und gegebenenfalls weitere Stabilisierungsmittel.
- 5 11. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend das Einverleiben eines Komplexierungsmittels wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 beschrieben in Hyperforin, hyperforinhaltigen Extrakten oder Konzentraten oder Arzneimittel.
- 10 12. Verwendung einer Hyperforinzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit antidepressiver Wirkung.